

明 細 書

プロスタグランジン含有医薬組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体、油、水溶性高分子および水を含むなる水中油型エマルジョンである医薬組成物、ならびに、該組成物においてプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の分解を抑制する方法に関する。

背景技術

- [0002] プロスタグランジンは多価不飽和脂肪酸由来の生理活性物質であり、微量でさまざまな重要な薬理学的、生理学的作用を有することから、種々の誘導体が合成され医療用に開発されている。例えば、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の誘導体は緑内障や高眼圧症の治療剤として有用であり、すでにいくつかの点眼剤が開発され市販されている。しかしながら、プロスタグランジンの誘導体を水性の液剤とするには、一般に、プロスタグランジンおよびその誘導体が水に難溶であり、また水に溶解すると分解し易く、さらに容器への吸着によって含量低下をきたすなどの問題を考慮しなければならない。プロスタグランジンまたはその誘導体の水性液剤として、例えば、プロスタグランジンをエーテル化シクロデキストリンと錯形成することにより可溶化、安定化させた組成物(特許文献1参照)、安定な PGE_1 類縁体の脂肪乳剤(特許文献2参照)、ポリエトキシ化ひまし油を含むプロスタグランジン組成物(特許文献3参照)、精製オリーブ油、リン脂質および水を含む静脈内投与可能なプロスタグランジン脂肪乳剤(特許文献4参照)、非イオン性界面活性剤および／または抗酸化剤を配合したプロスタグランジン誘導体を含む点眼液(特許文献5参照)等が開示されている。

- [0003] 特許文献1:特開平1-221317号公報(対応EP330511)

特許文献2:特開平7-10833号公報

特許文献3:特表平11-500122号公報(対応WO97/29752)

特許文献4:特開2001-10958号公報

特許文献5:特開2002-161037号公報(対応EP1321144)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明は、プロスタグランジンF_{2α}誘導体の分解が抑制された新規な水性の医薬組成物を提供することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは、プロスタグランジンF_{2α}誘導体を含む水性の医薬組成物につき、プロスタグランジンF_{2α}誘導体の分解を防止できる剤形を求めて検討を行った結果、油、とりわけ中鎖脂肪酸トリグリセリドと水溶性高分子を配合して水中油型エマルジョンとすることにより、プロスタグランジンF_{2α}誘導体の分解が顕著に抑制された医薬用組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0006] すなわち本発明は、以下を提供するものである。
- (1) プロスタグランジンF_{2α}誘導体、油、水溶性高分子および水を含む水中油型エマルジョンからなる医薬組成物、
 - (2) プロスタグランジンF_{2α}誘導体がラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、トラバプロストおよびビマトプロストから選ばれた少なくとも1種である(1)記載の医薬組成物、
 - (3) プロスタグランジンF_{2α}誘導体がラタノプロストである(2)記載の医薬組成物、
 - (4) 水溶性高分子がポリビニル化合物、水溶性セルロース化合物および多糖類から選ばれた少なくとも1種である(1)記載の医薬組成物、
 - (5) ポリビニル化合物がポリビニルアルコールである(4)記載の医薬組成物、
 - (6) 油が動植物油および／または中鎖脂肪酸トリグリセリドである(1)記載の医薬組成物、
 - (7) 中鎖脂肪酸トリグリセリドがミグリオールである(6)記載の医薬組成物、
 - (8) 医薬組成物が眼科用組成物である(1)～(7)のいずれかに記載の医薬組成物、
 - (9) 眼科用組成物が点眼剤である(8)記載の医薬組成物、
 - (10) ラタノプロスト、ミグリオール、ポリビニルアルコールおよび水を含む水中油型エマルジョンである点眼剤、
 - (11) プロスタグランジンF_{2α}誘導体、油、水溶性高分子および水を配合して水中油

型エマルジョンとすることを特徴とする該エマルジョン中のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体の分解を抑制する方法、および

(12)ラタノプロスト、ミグリオール、ポリビニルアルコールおよび水を配合して水中油型エマルジョンとすることを特徴とする該エマルジョン中のラタノプロストの分解を抑制する方法。

発明の効果

- [0007] 本発明によれば、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の分解を顕著に抑制することができる。このため、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を配合した安定な医薬組成物を製造し、使用に供することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0008] 以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

本発明の医薬組成物は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体とともに油、水溶性高分子および水を含有する水中油型エマルジョンである。かかる剤形とすることにより、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体の分解を顕著に抑制することができる。

- [0009] 本発明において用いられるプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体は、いずれも薬学的に許容されるそれらの塩およびエステルを含む。薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、およびアンモニウム塩などの有機塩基との塩、また塩酸、リン酸などの無機酸や、酢酸、クエン酸、コハク酸などの有機酸などとの塩が挙げられる。薬学的に許容されるエステルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルなどの低級アルキルのエステルなどが挙げられる。

本発明の医薬組成物に配合されるプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体として、例えば、ラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、トラバプロスト、ビマトプロストおよび特開2002-161037号公報(前記特許文献5)に記載されている化合物などが挙げられるが、ラタノプロストがとりわけ好ましい。本発明の医薬組成物には、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体を、下限は約0.0001(W/V)％、好ましくは約0.001(W/V)％、上限は約0.4(W/V)％、好ましくは約0.05(W/V)％配合することができる。

- [0010] 本発明で使用される油としては、特に制限はないが、中鎖脂肪酸トリグリセリドまたは脂肪酸トリグリセリドを主成分とする動植物油、もしくは両者を併せて用いることができる。これらの中で、中鎖脂肪酸トリグリセリドがより好ましい。中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、炭素数が4から12の飽和脂肪酸トリグリセリド、または大部分がそれらの炭素数の脂肪酸トリグリセリドからなる混合物を示す。実用的には、ヤシ油、パーム核油等を一旦加水分解してから精製し、再度化合した、炭素数8(カプリル酸)や10(カプリン酸)などの脂肪酸トリグリセリドを主成分とする製品を用いることができる。このような製品(商品名)として、ミグリオール(ミツバ貿易)、ココナード(花王)、ODO(日清オイリオ)、パナセート(日本油脂)、TCG-M(高級アルコール工業)、およびアクター(理研ビタミン)などがあるが、とりわけミグリオールが好ましい。ミグリオールの中では、ミグリオール812と810が特に好ましい。動植物油としては、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸等の炭素数4〜24の脂肪酸のトリグリセリドを含む、ヒマシ油、大豆油、落花生油、綿実油、オリーブ油、ゴマ油、ツバキ油、ヒマワリ油、ココナツ油、ヤシ油、パーム核油、ピーナツ油、キリ油、ナタネ油、トウモロコシ油、牛脂、豚脂等が挙げられる。これらの油は1種単独で、または2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。
- [0011] 本発明の医薬組成物における油の配合量は、水中油型エマルジョンが形成される限りプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体の配合量等に応じて適宜設定してよいが、下限は約0.005W/V%、好ましくは約0.1W/V%、上限は約20W/V%、好ましくは約5W/V%である。
- [0012] 本発明の医薬組成物では、水溶性高分子を乳化剤として用いる。この水溶性高分子の他に、乳化剤として、卵黄レシチンなどのリン脂質や界面活性剤などと適宜組み合わせ用いることも可能である。
- [0013] 水溶性高分子における水溶性とは、該高分子化合物が20℃の水100gに1g以上の溶解性を示すことを意味する。水溶性高分子としては、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースナトリウム等の水溶性セルロース化合物、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等のポリビニ

ル化合物、およびアルギン酸、キサンタンガム、カラギーナン、キトサン等の多糖類などが挙げられ、好ましくはポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、最も好ましくはポリビニルアルコールである。ポリビニルアルコールは部分ケン化物および完全ケン化物のいずれも使用できる。これらの水溶性高分子化合物は1種単独で、または2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

[0014] 本発明の医薬組成物における水溶性高分子の配合量は、水中油型エマルジョンが形成される限り油等の配合量等によって適宜設定してよいが、下限は、約0.001(W/V)％、好ましくは約0.1(W/V)％、上限は約20(W/V)％、好ましくは約5(W/V)％である。

[0015] さらに、本発明の医薬組成物には、緩衝剤、等張化剤、保存剤、溶解補助剤、安定化剤、キレート剤、粘稠剤、pH調整剤等の各種の添加剤を適宜配合することができる。

[0016] 緩衝剤としては、例えば、ホウ酸またはその塩(ホウ砂等)、クエン酸またはその塩(クエン酸ナトリウム等)、酒石酸またはその塩(酒石酸ナトリウム等)、グルコン酸またはその塩(グルコン酸ナトリウム等)、酢酸またはその塩(酢酸ナトリウム等)、リン酸またはその塩(リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等)、グルタミン酸やイブシロンアミノカプロン酸等の各種アミノ酸およびトリス緩衝剤など、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

[0017] 等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム等が挙げられる。

[0018] 保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ソルビン酸またはその塩、グルコン酸クロルヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、クロブタノール等が挙げられる。

[0019] 溶解補助剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

[0020] 安定化剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸

、シクロデキストリン、縮合リン酸またはその塩、亜硫酸塩、クエン酸またはその塩、ジブチルヒドロキシトルエン等が挙げられる。

[0021] キレート剤としては、例えばエデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸またはその塩(縮合リン酸ナトリウム等)等が挙げられる。

[0022] 粘稠剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0023] pH調整剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸またはその塩(ホウ砂)、塩酸、クエン酸またはその塩(クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム等)、リン酸またはその塩(リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム等)、酢酸またはその塩(酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム等)、酒石酸またはその塩(酒石酸ナトリウム等)等が挙げられる。

[0024] 本発明の医薬組成物の油滴のメディアン径としては、0.0001〜5 μm が好ましく、0.001〜1 μm がより好ましく、0.01〜1 μm が特に好ましい。メディアン径の測定は、粒度分布測定装置を用いて行うことができる。

本発明の医薬組成物のpHは、3〜10、好ましくはpH5〜8となるように調整される。

[0025] 本発明の医薬組成物は、注射剤等の剤形で全身的に投与することができる他、局所的に投与される点眼剤等の眼科用組成物として使用することができる。本発明の医薬組成物は、プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ 誘導体の分解が顕著に抑制されるので、開封後一定期間継続して使用されることの多い点眼剤において、とりわけ有用である。

[0026] 本発明のプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ 誘導体含有医薬組成物は、水中油型エマルジョンを調製する慣用の方法により提供することができる。好ましい方法として、以下の方法が例示される。すなわち、水に乳化剤および必要に応じて上記の添加剤を添加した後、プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ 誘導体を溶解した油を添加して乳化物とし、pH調整剤を用いてpHを3〜10に調整することにより調製する。均一に乳化を行うために、ミキサー、ホモジナイザー、ホモミキサー、マイクロフルイダイザー、高圧ホモジナイザー等

の公知の手段を使用することができる。

実施例

[0027] 以下に、試験例および製剤実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは単なる例示であり、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0028] [試験例1] ラタノプロストの油中の安定性

試験方法

油類として、オリーブ油、綿実油、ピーナッツ油、ナタネ油、大豆油、キリ油およびミグリオール812を用いた。ラタノプロスト(イソプロピル-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-5-ヘプタノエート)5mgを秤取し、それに各油を1000mgずつ秤量して加えた。ラタノプロストが溶解するようにマグネチックスターラーを用いて30分間攪拌し、ラタノプロスト油溶液(5 mg/g)を約1000mg調製した。溶解を目視で観察した後、ラタノプロスト油溶液をサンプリングし、HPLC法にてラタノプロスト含量を測定した(0日目)。これらのラタノプロスト油溶液をガラスサンプル瓶に500 μ Lずつ分注し、60℃または80℃で7日間保存した。7日目にサンプリングを行い、ラタノプロスト含量を測定し、0日目の測定値との比から残存率を算出した。各サンプリングは、ラタノプロスト油溶液の一定量を量り、テトラヒドロフランおよび下記移動相Aで希釈して行い、HPLCの測定に供した。

HPLC分析条件:ウォータースエクスセラ RP₁₈, 5 μ m, ϕ 4.6 x 150mmカラムを使用した。移動相Aは アセトニトリル:10mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩水溶液(pH3.5)=35:65を、移動相Bは アセトニトリル:10mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩水溶液(pH3.5)=10:90であった。注入体積は50 μ Lとし、検出器は紫外吸光光度計(測定波長:210 nm)を用いた。カラム温度は25℃付近の一定温度とした。分析は移動相Aを30min流して行い、その後カラム洗浄のために移動相Bを5min、平衡化のために移動相Aを7min流した。移動相の流速は1.5mL/minであった。

[0029] 試験結果

各油中のラタノプロスト残存率(%)を表1に示した。

[表1]

油中のラタノプロストの残存率(%)

	7 日	
	6 0℃	8 0℃
オリーブ油	103.6	78.4
綿実油	105.9	67.3
ピーナッツ油	103.9	90.2
ナタネ油	104.2	70.5
大豆油	111.1	82.4
キリ油	93.3	42.7
ミグリオール 8 1 2	105.5	104.4

[0030] これらの試験結果から明らかなように、ラタノプロストを油中に溶解して保存することで、加温しているにも拘わらず、60℃では多種類の油中でラタノプロストが安定であり、80℃においては特にミグリオール812中で安定であることが認められた。

[0031] [試験例2] ラタノプロスト含有水中油型エマルジョンの安定性

試験方法

ラタノプロスト0.01g、ミグリオール812 2.0g、ゴーセノールEG05(商品名、ポリビニルアルコール部分けん化物、日本合成化学工業)4.0g、濃グリセリン(グリセリン含量98重量%以上)5.2g、精製水 適量をもちいて、全量を100mLにした。すなわち、まず一部の精製水を約70℃に加温し、ゴーセノールと濃グリセリンを加えて溶かして水相を得た。別にラタノプロストをミグリオール812に加えて溶かしたものを油相とした。次に水相をホモミキサー(ROBO MICS、東京特殊機化工業)で攪拌しながら徐々に油相を加えて粗乳化(8000rpm, 15min)し、粗乳化物に滅菌精製水を加えて規定量とした。この粗乳化物をマイクロフルイダイザー(M-110EH、マイクロフルイディクスコーポレーション)を用いて微粒子化(1500 kgf/cm²、10 pass)し、0.01%ラタノプロスト乳剤(原液)を得た。

[0032] この0.01%ラタノプロスト乳剤を、別に調製したpHが5、6または7の下記各緩衝液で約2倍に希釈し、NaOHおよび／またはHClを用いて、緩衝液と同じpHになるように調整し、最終濃度0.005%となるラタノプロストの6種の乳剤を調製した(処方1～6)。

処方1 0.3% ε-アミノカプロン酸緩衝液(pH5)

処方2 0.2%酢酸ナトリウム酸緩衝液(pH5)

処方3 0.2%酢酸ナトリウム酸緩衝液(pH6)

処方4 0.2%リン酸緩衝(pH6)

処方5 0.2%リン酸緩衝(pH7)

処方6 0.2%ホウ酸緩衝液(pH7)

各処方を2mL褐色硝子アンプルに2mLずつ充填し、遮光下、4℃または60℃で4週間保存した。保存サンプルは1週ごとにサンプリングを行い、ラタノプロスト含量を試験例1と同様の条件のHPLC法にて測定した。各サンプルは希釈せずに、そのまま測定に供した。比較対照処方として、キサラタン点眼液(商品名、0.005%ラタノプロスト含有、pH6.5〜6.9、ファルマシア製、Lot No.PT480)を同様の保存条件で保存し、ラタノプロスト含量を測定した。

[0033] 試験結果

各処方におけるラタノプロスト残存率:

$$\% = (60^{\circ}\text{Cの残存量} / 4^{\circ}\text{Cの残存量}) \times 100$$

を表2に示した。

[表2]

処方中のラタノプロストの残存率(%)

	1 週	2 週	3 週	4 週
処方 1	97.8	100.6	99.5	98.3
処方 2	103.5	99.4	99.7	100.4
処方 3	99.3	98.9	99.1	100.7
処方 4	100.3	99.4	96.8	98.2
処方 5	99.9	93.9	98.7	102.8
処方 6	99.0	101.1	100.3	99.2
キサラタン	94.4	94.2	86.5	76.4

60℃で4週間保存した、1〜6の処方中のラタノプロスト残存率はいずれもキサラタンのそれよりも高く、ラタノプロストはこれら処方で安定であることが示された。

[0034] 以上の試験結果から明らかなように、ラタノプロストを中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび水溶性高分子を含有する水中油型エマルジョンとすることにより、ラタノプロストの分解が顕著に抑制されることが認められた。

[0035] 以下に、本発明によるプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体含有水中油型エマルジョンの製剤実施例を示す。

[製剤実施例1] 点眼剤

ラタノプロスト	0.01g	
濃グリセリン	2.4g	
ポリビニルアルコール	2g	
酢酸ナトリウム	0.1g	
エデト酸ナトリウム	0.01g	
グルコン酸クロルヘキシジン液(20W/V%)	0.025mL	
ミグリオール812	1g	
塩酸	適量	
精製水	全量100mL	
pH	7.0	

上記処方に従い、酢酸ナトリウム水溶液に濃グリセリンとポリビニルアルコールを分散し、加温してホモミキサーで激しく攪拌しながら溶解させ、さらにラタノプロストを溶解させたミグリオールを加えて乳化させた。室温まで冷却し、エデト酸ナトリウム、グルコン酸クロルヘキシジン液を加え、1N塩酸を加えてpHを調整した後、メスアップし、ろ過滅菌して点眼剤を製した。

[0036] [製剤実施例2] 点眼剤

ラタノプロスト	0.005g	
濃グリセリン	2.4g	
ホウ酸	1.6g	
エデト酸ナトリウム	0.01g	
ソルビン酸	0.2g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.9g	
ミグリオール812	0.6g	
塩酸	適量	
精製水	全量100mL	
pH	7.0	

上記処方に従い、ホウ酸水溶液に濃グリセリンとヒドロキシプロピルメチルセルロー

スを徐々に分散し、加温してホモミキサーで激しく攪拌しながら溶解後、さらにラタノプロストを溶解させたミグリオールを加えて乳化させた。室温まで冷却し、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸を加え、塩酸を加えてpHを調整した後、メスアップし、ろ過滅菌して点眼剤を製した。

[0037] [製剤実施例3] 点眼剤

ラタノプロスト	0.005g
濃グリセリン	2.4g
酢酸ナトリウム	0.1g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ソルビン酸	0.2g
キサントガム	0.9g
ピーナッツ油	0.6g
塩酸	適量
精製水	全量100mL
pH	6.0

上記処方に従い、酢酸ナトリウム水溶液に濃グリセリンとキサントガムを徐々に分散し、加温してホモミキサーで激しく攪拌しながら溶解し、さらにラタノプロストを溶解させたピーナッツ油を加えて乳化させた。室温まで冷却し、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸を加え、1N塩酸を加えてpHを調整した後、メスアップし、ろ過滅菌して点眼剤を製した。

[0038] [製剤実施例4]

イソプロピルウノプロストン	0.12g
濃グリセリン	2.4g
ポリビニルアルコール	2.0g
酢酸ナトリウム	0.1g
エデト酸ナトリウム	0.01g
グルコン酸クロルヘキシジン液(20W/V%)	0.025mL
ミグリオール812	1.0g

塩酸	適量
精製水	全量100mL
pH	6.0

上記処方に従い、酢酸ナトリウム水溶液に濃グリセリンとポリビニルアルコールを分散し、加温してホモミキサーで激しく攪拌しながら溶解させた。さらにイソプロピルウノプロストンを溶解したミグリオールを加えて乳化した。室温まで冷却し、エデト酸ナトリウム、グルコン酸クロルヘキシジン液を加えた。1N塩酸を加えてpHを調整した後、メスアップし、ろ過滅菌して点眼剤を製した。

[0039] [製剤実施例5]

イソプロピルウノプロストン	0.12g
濃グリセリン	2.4g
ポリビニルアルコール	2.0g
ポリソルベート80	2.0g
酢酸ナトリウム	0.1g
エデト酸ナトリウム	0.01g
ソルビン酸	0.2g
ミグリオール812	5.0g
塩酸	適量
精製水	全量100mL
pH	6.5

上記処方に従い、酢酸ナトリウム水溶液に濃グリセリン、ポリソルベート80とポリビニルアルコールを分散し、加温してホモミキサーで激しく攪拌しながら溶解させた。さらにイソプロピルウノプロストンを溶解したミグリオールを加えて乳化した。室温まで冷却し、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸を加えた。1N塩酸を加えてpHを調整した後、メスアップし、ろ過滅菌して点眼剤を製した。

産業上の利用可能性

- [0040] 本発明は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体を含む安定な医薬組成物、例えば、緑内障や高眼圧症に適用される点眼剤を提供することができる。

請求の範囲

- [1] プロスタグランジンF_{2α}誘導体、油、水溶性高分子および水を含む水中油型エマルジョンからなる医薬組成物。
- [2] プロスタグランジンF_{2α}誘導体がラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、トラバプロストおよびビマトプロストから選ばれた少なくとも1種である請求項1記載の医薬組成物。
- [3] プロスタグランジンF_{2α}誘導体がラタノプロストである請求項2記載の医薬組成物。
- [4] 水溶性高分子がポリビニル化合物、水溶性セルロース化合物および多糖類から選ばれた少なくとも1種である請求項1記載の医薬組成物。
- [5] ポリビニル化合物がポリビニルアルコールである請求項4記載の医薬組成物。
- [6] 油が動植物油および／または中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求項1記載の医薬組成物。
- [7] 中鎖脂肪酸トリグリセリドがミグリオールである請求項6記載の医薬組成物。
- [8] 医薬組成物が眼科用組成物である請求項1〜7のいずれかに記載の医薬組成物。
- [9] 眼科用組成物が点眼剤である請求項8記載の医薬組成物。
- [10] ラタノプロスト、ミグリオール、ポリビニルアルコールおよび水を含む水中油型エマルジョンである点眼剤。
- [11] プロスタグランジンF_{2α}誘導体、油、水溶性高分子および水を配合して水中油型エマルジョンとすることを特徴とする該エマルジョン中のプロスタグランジンF_{2α}誘導体の分解を抑制する方法。
- [12] ラタノプロスト、ミグリオール、ポリビニルアルコールおよび水を配合して水中油型エマルジョンとすることを特徴とする該エマルジョン中のラタノプロストの分解を抑制する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/5575, 9/107, 47/32, 47/38, 47/36, 47/44, A61P27/02, 27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/5575, 9/107, 47/32, 47/38, 47/36, 47/44, A61P27/02, 27/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 1996/040051 A1 (INSITE VISION INC.), 19 December, 1996 (19.12.96), Particularly, page 1, line 3; page 3, lines 17 to 20; page 3, lines 25 to 27; page 4, lines 5 to 9; page 5, lines 24 to 26; page 6, lines 5 to 7; page 6, lines 23 to 25 & EP 0831775 A1 & US 5767153 A	1, 4, 6, 8, 9 2, 3, 5, 7, 10
Y	JP 03-501025 A (Pharmacia AB), 07 March, 1991 (07.03.91), Particularly, page 9, lower right column; table 1; (compound 9) & WO 1990/002553 A1 & EP 0364417 A1 & US 5296504 A	2, 3, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 January, 2005 (06.01.05)

Date of mailing of the international search report

25 January, 2005 (25.01.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015828

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 02-000108 A (Kabushiki Kaisha Ueno Seiyaku Oyo Kenkyusho), 05 January, 1990 (05.01.90), Particularly, page 12; compound (10) & EP 0289349 A1 & US 4839371 A	2
Y	JP 08-501310 A (Allergan, Inc.), 13 February, 1996 (13.02.96), Particularly, page 33; compound (13) & WO 1994/006433 A1 & US 5352708 A & EP 0660716 A1	2
Y	JP 10-182465 A (Arukun Laboratories Inc.), 07 July, 1998 (07.07.98), Particularly, page 7; compound 6 & US 5510383 A & EP 0639563 A3	2
Y	Sadasuke OKANO, "Shin· Yakuzaigaku Soron", Nankodo Co., Ltd., 10 April, 1987 (10.04. 87), page 262	5, 10, 12
Y	JP 53-121920 A (Boehringer Mannheim GmbH.), 24 October, 1978 (24.10.78), Particularly, page 3, lower left column, lines 1 to 3 & US 4191772 A	7, 10, 12
X Y	JP 60-051105 A (The Green Cross Corp.), 22 March, 1985 (22.03.85), Particularly, page 2, upper left column, line 7 to lower left column, line 8; page 3, upper left column, lines 4 to 9; page 4, upper right column, lines 5 to 20 (Family: none)	11 12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/5575, 9/107, 47/32, 47/38, 47/36, 47/44, A61P27/02, 27/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/5575, 9/107, 47/32, 47/38, 47/36, 47/44, A61P27/02, 27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 1996/040051 A1 (INSITE VISION INCORPORATED) 1996.12.19, 特に第1頁第3行、第3頁第17-20行、第3頁第25-27行、第4頁第5-9行、第5頁第24-26行、第6頁第5-7行、第6頁第23-25行 & EP 0831775 A1 & US 5767153 A	1, 4, 6, 8, 9 2, 3, 5, 7, 10
Y	JP 03-501025 A (フーマシア・アクチエボラージュ) 1991.03.07, 特に第9頁右下欄表1 (化合物9) & WO 1990/002553 A1 & EP 0364417 A1 & US 5296504 A	2, 3, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.01.2005

国際調査報告の発送日

25.1.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4C

3542

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 02-000108 A (株式会社上野製薬応用研究所) 1990. 01. 05, 特に第 1 2 頁化合物 (1 0) & EP 0289349 A1 & US 4839371 A	2
Y	JP 08-501310 A (アラーガン、インコーポレイテッド) 1996. 02. 13, 特に第 3 3 頁化合物 (1 3) & WO 1994/006433 A1 & US 535270 8 A & EP 0660716 A1	2
Y	JP 10-182465 A (アルコン ラボラトリーズ インコーポレイテッド) 1998. 07. 07, 特に第 7 頁化合物 6 & US 5510383 A & EP 0639 563 A3	2
Y	岡野定輔、新・薬剤学総論、南江堂、1987. 04. 10, p. 262	5, 10, 12
Y	JP 53-121920 A (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 1978. 10. 24, 特に第 3 頁左下欄第 1 - 3 行 & US 4191772 A	7, 10, 12
X Y	JP 60-051105 A (株式会社 ミドリ十字) 1985. 03. 22, 特に第 2 頁左上欄第 7 行 - 左下欄第 8 行、第 3 頁左上欄第 4 - 9 行、第 4 頁右上欄第 5 - 2 0 行 (ファミリーなし)	11 12